

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1930-1931

N° 24

**Contribution à l'étude
de l'ESSENCE de SANTAL d'AUSTRALIE**

THÈSE

pour l'obtention du diplôme de Docteur de l'Université de Paris
(Pharmacie)

présentée et soutenue le Juillet 1931

PAR

R. COUPECHOUX

Pharmacien

JURY { MM. GUERBET, Président.
BOUGAULT, Professeur.
RÉGNIER, Agrégé.

LYON

BOSC Frères, M. et L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

1931

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE L'ESSENCE DE SANTAL D'AUSTRALIE

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1930-1931

N° 24

Contribution à l'étude
de l'ESSENCE de SANTAL d'AUSTRALIE

THÈSE

pour l'obtention du diplôme de Docteur de l'Université de Paris
(Pharmacie)

présentée et soutenue le Juillet 1931

PAR

R. COUPECHOUX

Pharmacien

JURY { MM. GUERBET, Président.
BOUGAULT, Professeur.
RÉGNIER, Agrégé.

LYON

BOSC Frères, M. et L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

1931

PERSONNEL DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

ADMINISTRATION

MM. RADAIS, Doyen, O. ✱, ☼ I.
 PERROT, Assesseur, O. ✱, ☼ I.
 G. DURSENT, Secrétaire, ✱, ☼ I.

PROFESSEURS

MM. RADAIS, O. ✱, ☼ I.....	Cryptogamie et Microbiologie.
BÉHAL, Membre de l'Institut, G. O. ✱, ☼ I.....	Chimie organique.
PERROT, O. ✱, ☼ I.....	Histoire naturelle des Médi- caments.
COUTIÈRE, O. ✱, ☼ I.....	Zoologie.
LEBEAU, O. ✱, ☼ I.....	Pharmacie chimique.
GUERBET, ✱, ☼ I.....	Toxicologie.
BOUGAULT, ✱, ☼ I.....	Chimie analytique.
GORIS, ✱, ☼ I.....	Pharmacie galénique.
GUÉRIN, ✱, ☼ I.....	Botanique générale.
TASSILLY, ✱, ☼ I.....	Physique.
DAMIENS, ✱, ☼ I.....	Chimie minérale.
HÉRISSEY, O. ✱, ☼ I.....	Chimie biologique.
SOMMELET, ✱, ☼ I.....	Hydrologie et Hygiène.
LUTZ, ✱, ☼ I.....	} Professeurs sans chaire.
LAUNOY, O. ✱, ☼ I.....	

Professeurs honoraires : MM. A. VILLIERS, ✱, ☼ I., GRIMBERT, ✱, ☼ I.
 et DÉLÉPINE, O. ✱, ☼ I.

CHARGÉS DE COURS

MM. Marc HONNORAT, ✱, ☼ I....	Législation et Déontologie pharma- ceutiques.
LUTZ, ✱, ☼ I.....	Cryptogamie.
LAUNOY, O. ✱, ☼ I.....	Pharmacodynamie.
FABRE, ☼ I.....	Minéralogie.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. DELABY, ✱, ☼ I.	MM. MASCRÉ, ☼ I.	MM. BACH, ☼ I.
PICON, ☼ I.	FLEURY, ☼ I.	BEDÉL, ☼ I.
FABRE, ☼ I.		RÉGNIER, ☼ I.

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. BEDÉL, ☼ I., agrégé, chargé des T. P. de 1 ^{re} année.....	Chimie générale.
FABRE, ☼ I. et RÉGNIER, ☼ I., agrégés, chargés des travaux de.....	Chimie analytique.
SOUÈGES, ☼ I.....	Micrographie.
LEROUX, ☼ I.....	Physique.
DEVAL, ☼ I.....	Microbiologie.
DELABY, ✱, ☼ I., PICON, ☼ I., et FLEURY, ☼ I., agrégés, chargés des	Travaux généraux 4 ^e année.
<i>Bibliothécaire en Chef : M. BEAULIEUX, ☼ I.</i>	



A MON MAITRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR M. GUERBET

*Chevalier de la Légion d'honneur
Pharmacien Honoraire des Hôpitaux*

et de respectueux attachement.
l'émoinage de profonde reconnaissance

MEIS

ET AMICIS

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'ESSENCE DE SANTAL D'AUSTRALIE

Introduction

Depuis très longtemps aux Indes le bois de Santal avait une place de choix : en brûlant, ce bois résineux répandait une fumée odorante qui l'avait fait réserver pour les cérémonies du culte. Ensuite, les Hindous apprirent à en extraire l'essence qu'ils employèrent comme parfum. Mais ce n'est que vers le milieu du siècle dernier que l'on connut ses qualités thérapeutiques : les résultats heureux que l'on obtint, la firent employer comme balsamique dans le traitement de divers catarrhes.

Rapidement cette essence prit une importance considérable et constitua un monopole de production réservé à l'Etat de Mysore. Mais les conditions géographiques et économiques lui firent atteindre des prix tellement élevés, qu'elle fut souvent adultérée, en même temps que l'on découvrait, en Australie en particulier, des arbres pouvant fournir en abondance une essence de tous points comparable à celle des Indes, et qui ne tarda pas à concurrencer celle-ci.

Pendant plusieurs années, les grossistes qui avaient entre les mains le monopole de l'essence de Mysore, essayèrent de discréditer l'essence d'Australie, tandis que les producteurs australiens, s'appuyant sur les résultats cliniques obtenus, ne la prétendaient pas inférieure à l'essence indienne : seule l'analyse chimique pouvait permettre d'affirmer l'identité de ces deux essences.

En 1900, M. GUERBET donnait la composition chimique de l'essence de Santal des Indes et déterminait que les alcools, évalués à 90 %, étaient presque en totalité constitués par les santalols α et β . Les alcools étant considérés comme les principes actifs, en même temps qu'ils étaient les principaux constituants de l'essence, c'est à leur détermination qu'on attachait le plus d'importance. On se bornait le plus souvent à doser la fonction alcool et à l'exprimer en santalol sans en déterminer la nature. Pendant longtemps, les moyens rustiques d'obtention de l'essence d'Australie ne permirent pas de donner une composition exacte d'un produit défini ; on lui attribuait une composition voisine de celle de l'essence des Indes. La présence des santalols fut tour à tour affirmée et niée. RAO et SUDBOROUGH prétendirent avoir isolé deux fusanols, isomères des santalols, qui furent eux aussi contestés. Devant ces résultats contradictoires publiés par les différents expérimentateurs, et sur les conseils de M. le Professeur GUERBET, nous avons repris l'étude de l'essence d'Australie. Laissant de côté les constituants non alcooliques : carbures, aldéhydes, cétones, etc..., présents dans l'essence, mais en petite quantité, nous avons orienté nos travaux vers l'exis-

tence possible des santalols et l'identification des éléments alcooliques auxquels l'essence doit ses propriétés.

**

Avant d'aborder l'exposé de notre travail, nous prions M. le Professeur GUERBET d'agréer l'expression de notre vive reconnaissance pour l'honneur qu'il nous fit de nous admettre dans son laboratoire et de nous réserver le sujet de cette thèse. Nous ne saurions oublier l'intérêt qu'il porta à nos recherches et nous tenons à l'assurer de notre profond et respectueux attachement.

A. M. le Professeur BOUGAULT et à M. le Professeur agrégé RÉGNIER, qui ont bien voulu accepter de faire partie du Jury de cette thèse, nous exprimons nos remerciements les plus respectueux.

Nous adressons l'expression de nos sentiments de profonde gratitude à M. R. H. PLAISTOWE, qui nous a fourni la matière première nécessaire à nos recherches.

Nous exprimons à M. DELANGE, Directeur technique des Usines de Laire, nos vifs remerciements pour l'amabilité qu'il nous témoigna en nous procurant certain réactif dont nous avions besoin.

Nous sommes heureux de dire notre profonde reconnaissance à M. P. CHÉRAMY, Pharmacien des Hôpitaux, Assistant de Toxicologie, pour les bienveillants conseils qu'il ne cessa de nous prodiguer pendant notre séjour au Laboratoire.

PLAN DE L'OUVRAGE

PREMIERE PARTIE

Généralités sur les essences de Santal

CHAPITRE I. — LES DIFFÉRENTES ESSENCES DE SANTAL SUR LE MARCHÉ

Essence indienne, australienne, africaine.

Origine botanique. Obtention. Rendement.

Emploi en parfumerie.

Emploi en thérapeutique. Exigences des diverses Pharmacopées : Codex; B. P.; U. S. A. P.

CHAPITRE II. — L'ESSENCE DES INDES ORIENTALES

Historique.

Réputation. Monopole de Mysore.

Composition. Travaux antérieurs.

CHAPITRE III. — L'ESSENCE D'AUSTRALIE OCCIDENTALE

Historique (1875).

Raisons de son emploi : importance thérapeutique et économique.

Variétés : S. spicatum et S. Lanceolatum.

Origine commerciale; origine botanique.

Est-elle identique à celle des Indes ? du point de vue thérapeutique et chimique.

Composition : encore mal élucidée. Travaux antérieurs.

DEUXIEME PARTIE

Examen de l'essence du S. Spicatum

CHAPITRE I. — ORIGINES ET CARACTÈRES GÉNÉRAUX

Origine commerciale; origine botanique.

Extraction. Rendement en Essence.

Purification et Standardisation, Rendement en alcools.

Caractères et constantes physiques.

Caractères chimiques : indices d'acidité, d'éther, de saponification, d'acétyle.

Evaluation de la teneur en alcools, calculés en Santalol.

Distillation et fractionnement de l'Essence.

CHAPITRE II. — EXTRACTION DES ALCOOLS : trois procédés

Distillation des fractions alcooliques.

Présence du Santalol ? Seul ou en mélange ?

Détermination de la fonction primaire ou secondaire de ces alcools.

CHAPITRE III. — IDENTIFICATION DU SANTALOL PAR LES PROPRIÉTÉS DE SES DÉRIVÉS

Acide Santalénique.

Santalal et semi-carbazone.

Phtalate de Santalyl-Strychnine.

Allophanate et tétracétylmucate de Santalyle.

TROISIEME PARTIE

Conclusion

PREMIÈRE PARTIE

Généralités sur les essences de santal

CHAPITRE PREMIER

Les différentes essences de santal sur le marché

Les diverses huiles essentielles, désignées sous le nom d'essence de santal que l'on rencontre sur le marché, ont des origines géographiques et botaniques différentes.

Elles sont utilisées dans deux buts : en thérapeutique et en parfumerie. Suivant leur qualité, leur abondance, leur activité thérapeutique ou la délicatesse de leur parfum, elles ont une importance et une valeur marchande plus ou moins considérable.

Diverses sortes botaniques contribuent à la production de l'essence ; celles qui ne sont pas assez riches pour être soumises à la distillation avec un rendement suffisant sont utilisées au pays d'origine, dans les cérémonies du culte, comme fumigatoire ; on en fait également des objets d'ornement, meubles...

Les essences actuellement rencontrées se rattachent

à trois sortes principales qui sont, par ordre d'importance (1) :

- 1° L'essence des Indes Orientales ;
- 2° L'essence d'Australie occidentale ;
- 3° L'essence des Indes occidentales.

1° L'essence des Indes Orientales est fournie en majeure partie par le *S. Album* L. (Santalacées). Mais d'autres espèces concourent aussi à sa production (2) : *S. myrtifolium*, *S. insulare*, *S. Yasi* (Indes, côte orientale de Java, Macassar) ; *S. Freycinetiacum* (GANDTCH) ; *S. pyricularium*-GRAY (Iles Sandwich). Cependant, ces bois moins riches en essence servent surtout en ébénisterie.

On exporte aussi pour sa préparation le bois de santal de la Nouvelle Calédonie, le *S. Austro-Caledonicum* (VIEILLE) (3) ;

2° L'essence d'Australie Occidentale provient du *S. Spicatum* DC. (*Eucarya Spicata*-SPRAG). Elle tend de plus en plus à s'imposer sur le marché européen et concurrence sérieusement la précédente.

Une autre essence australienne fournie par le *S. Lanceolatum* SCHLECT, croissant en Australie méridionale, est obtenue dans des conditions satisfaisantes, mais jusqu'ici sa production est encore très limitée.

3° L'essence des Indes Occidentales est préparée avec le bois de certaines Rutacées : *Amyris balsamifera*.

(1) *La Parfumerie moderne* : **14** (1921) ; **18** (1925).

(2) PLANCHON et COLLIN : Les drogues simples d'origine végétale. Paris, 1895.

(3) GILDEMEISTER : Les huiles essentielles, trad. franç., 2^e édit., T. II (1914).

Cette essence a des propriétés physiques analogues aux précédentes, mais sa composition chimique est différente ; jusqu'à présent elle ne semble pas participer aux mêmes propriétés thérapeutiques.

En dehors des espèces ci-dessus, il convient de mentionner le Santal Rouge de l'Inde : *Pterocarpus indicus* (Papillonacées), nettement différent et qui croît en Birmanie, Annam, Cochinchine. D'autres espèces voisines poussent également en Afrique : *Pt. Santalinoides*, *angolensis*...

Quant au santal de Cochinchine, il est fourni par l'*Epicharis Loureiri*, PIERRE (Méliacées) (4).

Tous ces arbres produisent en plus ou moins grande abondance des essences dont les propriétés sont encore loin d'être connues ; elles mériteraient pourtant d'être étudiées, en raison de l'importance qu'elles pourraient acquérir dans le commerce de nos colonies françaises.

De toutes ces essences, seule l'essence indienne du *S. Album* et celle du *S. Spicatum*, ont actuellement une réelle importance, tant en thérapeutique qu'en parfumerie ; pour ce dernier débouché, l'essence australienne, moins fine comme odeur, ne saurait remplacer l'essence des Indes, mais en thérapeutique, on considère qu'elles sont équivalentes, bien que différentes dans leur composition chimique. Nous plaçant ici, uniquement du point de vue thérapeutique, nous mentionnerons seulement la place qu'occupent ces deux essences dans l'arsenal médical.

(4) PLANCHON et COLLIN : loc. cit.

Pendant longtemps les différentes pharmacopées n'ont reconnu que l'essence provenant de la distillation du *S. Album*, mais depuis 1928 (5), le Codex français admet également l'essence australienne.

Ces essences doivent répondre à divers essais permettant d'obtenir un produit toujours semblable et constant dans ses propriétés et ses effets.

Voici les constantes qu'exigent les différentes pharmacopées :

Origine	U. S. P.	B. P.	Codex	
	S. Album	S. Album	S. Album	S. Spicatum
D	à 60° F 0,965-980	à 60° F 0,973-985	à 15° c. 0,975-985	0,958-972
αD	+ 15 à 20	+ 13 à 21	+ 17 à 19	- 3 à - 9
ND	1,498 à 1,508	1,4 8 à 1,508		
Alcools % (en Santalol)	90	90	> 90	> 90
Sol. dans alcool à 70°		1 dans 6	1 dans 5	

(5) J. O. du 25 Juillet 1928.

CHAPITRE II

L'essence de santal des Indes Orientales

Historique

Il ne rentre pas dans le cadre de notre étude de nous étendre longuement sur l'essence de santal des Indes Orientales (*S. Album* L.). Elle est suffisamment connue et ses vertus thérapeutiques ainsi que son emploi important en parfumerie lui ont assuré une réputation mondiale qui ne s'est pas démentie. D'ailleurs une littérature abondante lui a été consacrée tant en France qu'en Allemagne et aux Etats-Unis. Nous ne ferons donc que rappeler les points principaux.

Le *S. Album* ⁽¹⁾ se rencontre surtout aux Indes en deçà du Gange, au Nord et au Nord-Ouest des monts Nilghiri, principalement dans l'Etat de Mysore où se fait la plus grande récolte.

(1) GILDEMEISTER : Les huiles essentielles, traduction franç., 2^e éd., II (1914).

L'arbre y est la propriété de l'Etat. Vers la trentième année, on abat l'arbre et déterre les grosses racines ; le bois est décortiqué, fendu et réparti en 18 sortes commerciales, suivant sa coloration (teneur en essence) et amené par les soins du gouvernement dans des entrepôts spéciaux appelés kôtis, où il est de temps en temps vendu aux enchères.

Par distillation de ce bois, naguère encore à feu nu dans des alambics rudimentaires, maintenant partout à la vapeur, on obtient de 2 à 4 % d'une essence visqueuse, jaune claire, très recherchée et d'un prix élevé.

La culture du santal, grosse source de revenus pour l'Etat, a été soumise à une réglementation spéciale qui assure le monopole de la production à l'Etat de Mysore, tandis que le monopole de la vente de l'essence est à peu près réservé à Londres.

Le bois de santal a pris, vers le milieu du XIX^e siècle, une très grande importance (2). Tenu en grande estime par les Hindous, qui l'employaient surtout comme parfum dans les cérémonies religieuses, ce bois n'était guère employé comme médicament.

C'est HENDERSON, de Glasgow, qui en 1868 appela l'attention des médecins sur la valeur de son huile essentielle, dans la blennorrhagie. Ces observations, confirmées par PANAS et GUBLER, ont vulgarisé l'emploi de cette essence.

En même temps que l'essence des Indes était de-

(2) PLANCHON et COLLIN : Les drogues simples d'origine végétale. Paris, 1895.

mandée sur le marché européen, dans un but médical, son importance se développait également dans l'industrie de la parfumerie ; malheureusement en raison des conditions économiques d'après-guerre, son prix dans mainte occasion en a fait parfois restreindre l'emploi et remplacer par des succédanés.

Composition

On ne commença à avoir quelque notion précise sur sa composition chimique que vers la fin du siècle dernier.

CHAPOTEAUT (3) y découvrit un alcool qu'il dénomma santalol. CHAPMAN et BURGESS (1896) (4) désignent sous le nom de santalal, la fraction d'essence bouillant vers 301-306°, et dans un autre mémoire, CHAPMAN (5), sans en donner la raison, donne à cette même fraction le nom de santalol.

En 1899, SODEN et MULLER (6) montrent que le santalol n'est pas un corps homogène, mais un mélange de deux alcools.

Parallèlement à ces auteurs, M. GUERBET (7) publiait les résultats de ses travaux sur une essence des Indes Orientales, présentant les caractères suivants :

D ₀	0,9871
α _D	— 21°1

(3) *Bull. Soc. Chim.* : **37**, 1303 (1882),

(4) *Proceed Chem. Soc.* : **168**, 140 (1896).

(5) *Journ. Chem. Soc. London* : **79**, 134 (1901).

(6) *Pharm. Ztg* : **44**, 258 (1899).

(7) *Bull. Soc. Chim.* : **23**, 217; 540 (1900).

Ne contient ni base ni acide libre.

Ind. saponification	7
Santalol % en $C^{15}H^{26}O$	90,1

Après des recherches approfondies, dans le détail desquelles nous n'entrerons pas, M. GUERBET isola les principaux constituants et donna la composition centésimale de l'essence :

Santalènes α et β $C^{15}H^{24}$	60
Santalols α et β $C^{15}H^{26}O$	800
Santalal $C^{15}H^{24}O$	30
Acides à l'état d'éthers (formique, acétique, santalique $C^{15}H^{24}O^2$ térésantalique $C^{10}H^{14}O^2$)	30
Produits indéterminés très odorants, P.E. 130-220°	3
Produits indéterminés, P.E. vers 320° et au-dessous (carbures, alcools, produits résineux) ..	77

M. GUERBET confirma la nature complexe des santalols et établit la fonction primaire de ces alcools ainsi que leur corrélation avec les santalènes.

Pendant quelques années les travaux se multiplièrent sur la question. Et vers 1909-1910 les chimistes de la Maison SCHIMMEL (8) reprenaient l'étude complète de l'essence et identifiaient la plupart des corps jusqu'alors indéterminés, et en petite proportion. Ils confirmèrent les résultats précédemment obtenus et ne dénombrèrent pas moins de 14 constituants :

- 1° Aldéhyde isovalérique $C^5H^{10}O$.
- 2° Santène C^9H^{14} .

(8) *Ber. Schimmel* : oct. 1910.

- 3° N. tricycloeksantalane $C^{11}H^{18}$.
- 4° Santénone $C^9H^{14}O$.
- 5° Alcool santénonique $C^9H^{16}O$.
- 6° Térésantalol $C^{10}H^{16}O$.
- 7° N. tricycloeksantalal $C^{11}H^{16}O$.
- 8° Santalone $C^{11}H^{16}O$.
- 9° Une autre cétone, isomère $C^{11}H^{16}O$.
- 10° Santalène $C^{15}H^{24}$.
- 11° Santalol $C^{15}H^{24}O$ (9).
- 12° Santalal $C^{15}H^{22}O$.
- 13° Acide térésantalique $C^{10}H^{14}O^2$.
- 14° Acide santalique $C^{15}H^{22}O^2$.

Mais comme nous le faisons remarquer plus haut, la plupart de ces produits ne se présentent qu'en très faible quantité : étant donné que le santalol entre pour 90-93 %, le santalène 5-6 % dans la composition de l'essence, les autres corps : aldéhydes, cétones, acides ne s'élèvent donc qu'à 5-6 %.

La composition de l'essence du *Santalum Album* étant définitivement fixée, celle-ci ne donnera plus lieu qu'à quelques travaux n'ayant la plupart pour but que l'obtention de produits solides et cristallisés, de caractérisation plus facile que les produits liquides, ou présentant un avantage clinique et thérapeutique.

(9) Les chimistes allemands ont fait adopter la formule $C^{15}H^{24}O$, tandis que M. Guerbet maintient $C^{15}H^{26}O$.

CHAPITRE III

L'essence de santal d'Australie Occidentale

Historique

Ce n'est que vers 1875 que l'on commença à exploiter l'essence provenant d'espèces croissant en Australie occidentale dans les environs de Freemantle, où le bois était chargé et arrivait sur le marché de Singapour sous le nom de *Swan River Sandalwood* (1).

Ce bois renferme environ 2 % d'essence d'odeur résineuse et douée de propriétés thérapeutiques analogues à celles de l'essence des Indes, fournie par le *S. Album* dans le district de Mysore.

L'extraction de l'essence fut réalisée pour la première fois en 1875 par la firme SCHIMMEL de Leipzig ; plus tard, la distillation fut entreprise à Freemantle et cette industrie se développant, des usines de dis-

(1) GILDEMEISTER : loc. cit.

tillation se sont montées à Perth... et dans différents ports de la côte.

Rapidement, cette essence prit dans le pays d'origine une place importante en médecine.

D'abord obtenue en petite quantité et par des moyens peu perfectionnés, elle servit surtout à frauder la véritable essence de Mysore dont le prix est très élevé. Puis ses qualités thérapeutiques ayant été mises en évidence et à mesure qu'il était possible de l'obtenir en plus grande quantité, on l'exporta d'abord en Extrême-Orient, Malaisie, Chine, puis elle fit son apparition en Europe, lors de l'Exposition de 1878, mais sans indication de l'origine botanique.

Des essais thérapeutiques furent alors entrepris en Australie : on l'expérimenta en grand dans les hôpitaux militaires et civils de Perth, Freemantle, Melbourne. Ces essais cliniques ayant été encourageants, l'emploi s'en répandit en médecine privée, un peu partout. On arriva à montrer que l'essence d'Australie possédait des propriétés thérapeutiques du même ordre que celles de Mysore : certains praticiens lui accordent même une supériorité sur l'essence des Indes, en ce qu'elle est mieux supportée par le patient et ne cause pas de brûlures stomacales. On a donc cherché à la substituer de plus en plus à l'essence des Indes et à la présenter ainsi, en thérapeutique, comme un produit de remplacement.

Pour parvenir à lui donner les mêmes caractéristiques que l'essence du *S. Album*, par exemple, pour relever son pouvoir rotatoire, on a fait des coupages avec l'essence du *S. Lanceolatum* ; on a aussi, dans

le même but, procédé à des distillations fractionnées. Aussi rien d'étonnant à ce que la production n'ait cessé de s'accroître et que l'exportation, qui était de 6.870 lbs en 1922 (2) dépasse maintenant 60.000 lbs.

En même temps que la production prenait de l'importance, les méthodes d'obtention s'améliorèrent et permettaient d'obtenir un produit à des conditions économiques susceptibles de lutter efficacement contre le monopole de Mysore.

Aussi, dans ces dernières années, les producteurs australiens, s'appuyant sur les appréciations du corps médical en différents pays, ont-ils fait de gros efforts pour introduire leur essence sur le marché, et la faire admettre dans les pharmacopées européennes et américaines au même titre que l'essence du *S. Album* (3).

Pendant longtemps ils se sont heurtés à de fortes objections tendant à mettre en doute l'identité de composition chimique, en même temps que l'activité physiologique (encore que l'on s'accorde à attribuer l'activité thérapeutique à la présence des alcools terpéniques). L'équivalence thérapeutique n'est pas niée, à la suite des expériences répétées dans différents pays ; seule la composition chimique n'est pas encore parfaitement élucidée.

En 1928, la Commission du Codex inscrivait l'essence de santal d'Australie à la Pharmacopée française et reconnaissait par là ses vertus thérapeutiques analogues à celles de Mysore, sans toutefois assimiler

(2) MARR : Rapport à l'Australasian Pharmaceutical Conference. Perth (1926).

(3) PERROT : *Bull. Sc. Ph.* : **34**, 609-41 (nov. 1927).

ces deux essences, ni permettre de les substituer l'une à l'autre.

On admet que la qualité des essences est fonction de leur teneur en alcools (exprimée en santalol $C^{15}H^{25}OH$).

Or, les premiers échantillons ne donnaient que 60 à 75 % de santalol ⁽⁴⁾ ; cette teneur relativement faible était due aux défauts des méthodes de distillation ; on atteint maintenant 93 à 94 % d'alcools avec perte minime dans la rectification.

Avec la standardisation des méthodes d'obtention des essences, on livre sur le marché des produits d'apparence uniforme et qui, pour les essences de bonne qualité exportées actuellement, ont les constantes suivantes ⁽⁵⁾ :

	<i>S. Spicatum</i>	<i>S. Lanceolatum</i>
D	0,968-972	0,968-972
α D.	— 3° à — 9°	— 30° à — 40°
nd.	1,498-1,512	1,498-1,512
Alcools en santalol .	90 à 95 %	90-95
Sol. alcool 70°	1 dans 3	1 dans 3

(4) Nous appelons ici, et continuerons d'appeler « *Santalol* » le mélange des alcools totaux, par analogie avec ceux de l'Essence des Indes, mais sans présumer en aucune façon de la nature de ces alcools. Nous montrerons par la suite que ces alcools ne sont pas constitués uniquement par du Santalol.

(5) MARR : loc. cit.

Origine botanique

Deux variétés de santal indigène croissent librement en Australie (6) :

Le *S. Spicatum* (DC.) appelé aussi :

Eucarya spicata (SPRAG et SUM) ;

Fusanus Spicatus (R. BR.) ;

Santalum cygnorum (MIQ.).

Et le *S. Lanceolatum* (SCHL-R. BR.) désigné sous les noms de :

Fusanus acuminatus (R. BR.) ;

Santalum acuminatum (R. BR.) ;

Santalum Pressianum (MIQ.) ;

espèces voisines présentant beaucoup d'analogie avec le *Santalum Album* des Indes. On comprend que les essences australiennes peuvent présenter des caractères différents suivant qu'elles proviennent de l'une ou l'autre espèce, ou du mélange des deux.

Le *S. Spicatum* D.C. se trouve en grande quantité dans la partie de l'Etat qui se trouve au Sud du 24^e parallèle Sud : c'est de là que proviennent surtout les bois employés à la production de l'essence, et l'on peut dire que la presque totalité de l'essence australienne est extraite du *S. Spicatum*. Cet arbre, ainsi primitivement appelé (D.C.), fut ensuite dénommé *Fusanus spicatus* (R. BR.) ; pendant longtemps, on confondit ces deux genres, mais après les études des botanistes du jardin de Kew (7), MM. SPRAGUE et

(6) *Bull. Sc. Ph.* : **34**, 609-41 (nv. 1927). M. le Professeur PERROT y fait une étude morphologique et histologique très complète des deux espèces.

(7) PERROT : loc. cit.

SUMMERHAYES séparèrent les deux genres *Santalum* et *Fusanus*. D'autre part, le nom de *Fusanus* ayant été, à l'origine, donné par MURRAY à une plante de l'Afrique du Sud, cette dénomination ne peut être donnée à l'espèce australienne (8) qui doit porter un autre nom générique. La plupart des botanistes se sont mis d'accord pour ranger dans le genre *Eucarya* (MITCHELL) les espèces australiennes qui, auparavant, portaient le nom de *Fusanus*. Le bois de santal d'Australie est donc dorénavant dénommé *Eucarya spicata* (9).

Le *S. Lanceolatum* croît dans l'extrême Nord-Ouest et dans certaines parties du North-Queensland, en des endroits pour la plupart non défrichés. Il est difficile à se procurer en raison de sa moindre abondance, de la distance des lieux d'origine, de la difficulté des moyens de communication et de transport. Jusqu'à présent, l'extraction de cette essence est encore limitée ; elle n'est guère employée telle quelle ; en raison de sa haute déviation lévogyre, elle sert surtout, mélangée à l'essence du *S. spicatum*, pour relever le pouvoir rotatoire de cette dernière. Comme celle-ci ne dépasse pas -8° , on peut conclure qu'une essence australienne présentant une déviation supérieure est adultérée (10)

(8) CARNE, *Botanist et plant pathologist*.

(9) Les botanistes australiens maintiennent jusqu'à présent le nom de *Santalum spicatum*, à l'exclusion de *S. cygnorum*, *Fusanus spicalus*, etc...

(10) MARR : loc. cit.

Analyse et composition

Les premières recherches analytiques sur l'essence d'Australie ont été effectuées par la firme SCHIMMEL⁽¹¹⁾. Mais à cette époque l'essence n'arrivait qu'en petite quantité sur le marché européen et n'avait qu'une très minime importance. Les faibles échantillons dont on disposait n'étaient le plus souvent que des mélanges d'origine différente et mal distillés. Il était alors difficile d'avoir quelque notion exacte sur la composition et les caractères physiques de ces produits. Ce n'est qu'après la guerre qu'on exporta l'essence d'Australie en grande quantité dans le but de concurrencer l'essence des Indes et c'est seulement de ce moment que datent les premiers travaux vraiment importants.

Jusqu'alors on ne savait que peu de chose sur sa composition ; on l'assimilait volontiers à l'essence des Indes tout en notant quelques différences : odeur, pouvoir rotatoire, teneur plus faible en santalol. Certains même niaient la présence du santalol.

En 1920, l'IMPERIAL INSTITUTE⁽¹²⁾ publie l'analyse suivante :

D15	0,958
α D.	0°25'
nD.	1,503
Ind. acide	2,9

(11) *Ber Schimmel* : oct. 1888; april 1891; oct. 1898.

(12) *Bull. Imp. Inst.* : **18**, Avril-juin 1920.

Ind. éther	4,7
Ind. acétyle	170,8
Teneur en $C^{15}H^{24}O$	76,3 %

Par distillation fractionnée dans le vide, il y a décomposition avec diminution de la teneur en alcools. Par oxydation permanganique on obtient 8 % d'acide santalénique contre 20 % avec l'essence des Indes.

Cette formation d'acide santalénique montre la présence du santalol, et la petite teneur de cet acide indique que la proportion de santalol est beaucoup moins grande que dans le *S. Album* et suggère la présence de quelque autre alcool.

En 1921, la firme SCHIMMEL ⁽¹³⁾ analyse une essence présentant les constantes suivantes :

D_{15}	0,972
α_D	$\times 4^{\circ}9$
n_D	1,5090
Ind. acide	1,5
Ind. éther	16,2
Ind. acétyle	165,2
Santalol %	74,1

La présence du santalol est confirmée : l'oxydation de certaines portions donne du santalal.

Il y a en outre un ou plusieurs alcools sesquiterpéniques réagissant difficilement avec l'anhydride phtalique et voisins du santalol.

La Revue *Chemist and Druggist* ⁽¹⁴⁾ explique les différences constatées en disant que les santalols ne

(13) *Ber Schimmel* : April 1921.

(14) *Chem. and Drugg* : **94**; **97** (1921).

sont pas en même proportion que dans l'essence des Indes (β en moindre quantité). Dans celle-ci ce serait l'isomère le plus abondant qui s'oxyderait en acide santalénique, d'où pourcentage plus fort.

A ce moment la majorité des chimistes pensait donc que les alcools de l'essence d'Australie étaient les mêmes santalols que dans l'essence des Indes, lorsque, en 1922, dans une communication qui dérouta les opinions d'alors, MM. RAO et SUDBOROUGH ⁽¹⁵⁾ proclamèrent avoir isolé deux alcools, dénommés *Fusanols*, qui seraient voisins des santalols, mais en différeraient par la déviation optique positive $+5^{\circ}7$ pour le dérivé α et $+2^{\circ}6$ pour le dérivé β et par leur fonction d'alcools secondaires ; avec l'anhydride phtalique, ils réagissent en effet plus lentement que les santalols, alcools primaires. Ces alcools seraient, suivant ces auteurs, les principaux constituants de l'essence d'Australie.

Devant tous ces résultats contradictoires, PERCY MAY, 1925 ⁽¹⁶⁾ reprit l'étude de toute la question. Jusqu'alors les différentes essences étaient de qualités variables, conditionnées par des modes d'obtention défectueux.

Depuis, l'essence d'Australie distillée à la vapeur est de qualité uniforme, contient une haute proportion d'alcools (90 à 95 % comptés en santalol) et ressemble plus à l'essence des Indes que celle des temps anciens.

(15) *Journ. Ind. Inst. Sci.* : **5**, 163 (1922); d'après *J. Soc. Chem. Ind.* : **42**, 575 (1923).

(16) *Pharm. Journ.* : **120**, 368-69 (1928).

Pour lui, il y a donc lieu de reprendre les expériences : « Tout ce qui a été publié jusqu'à présent n'est pas applicable à l'essence actuelle. » P. MAY a refait les expériences de Rao et Sudborough à partir d'une essence « *Plaimar* ». Le mélange d'alcools isolés par l'anhydride phtalique a toujours été lévogyre (—5°8) et les portions les moins volatiles ont une rotation à gauche plus élevée que les plus volatiles. Il conclut que les alcools isolés par Rao et Sudborough ne proviennent pas d'une essence de bonne qualité, mais il se peut que ce soit un mélange d'isomères avec prédominance du santalol α . Jusqu'alors on ne peut affirmer ou nier que les alcools soient les mêmes que ceux de l'essence des Indes ; mais du moins « *la ressemblance est frappante* ».

H. MARR (17), contrairement à Rao et Sudborough et d'accord avec P. MAY, considère que la composition de l'essence d'Australie est la même que celle des Indes, mais que les proportions relatives des α et β santalols sont différentes dans les deux. Pour lui, une essence australienne de bonne qualité doit répondre aux caractères suivants :

d15,5	0,968-972
α D.	—4° à —13°
nd25.....	1,496 à 1,510
Alcools en santalol	93 à 95 %
Sol. alcools 70°	1 dans 3 à 1 dans 6 v

En 1927, le Professeur PERROT (18) fait une étude

(17) *Amer. Perfum* : **20**, 394 (1925).

(18) *Loc. cit.*

botanique très soignée des arbres producteurs de l'essence de santal d'Australie et met au point toutes les connaissances antérieures.

WENKATESAIYA et WATSON ⁽¹⁹⁾ discutent le travail de MAY, mais ne sont pas opposés à ce que les deux santalols soient les constituants du mélange. Ici encore, la distillation fractionnée montre que la rotation à gauche croît avec la température d'ébullition, mais cette déviation est moins forte que pour l'essence des Indes. Les auteurs accordent une plus grande importance à la densité qu'à la déviation optique : la densité de l'essence d'Australie étant moins élevée que celle des santalols.

La question en était là lorsque, en 1928, M. le Professeur GUERBET nous fit l'honneur de nous confier le soin de faire quelques recherches en vue d'identifier les alcools présents dans l'essence d'Australie. Ayant été obligé d'interrompre nos travaux pendant plus d'une année, nous avons été devancé dans la publication de nos premiers résultats par M. PENFOLD, nous étant trouvés avoir donné la même orientation à une partie de nos recherches : acide santalénique, santalal, allophanate.

Dans son travail, M. PENFOLD ⁽²⁰⁾ mentionne l'obtention d'un allophanate de santalyle qui, après plusieurs recristallisations, fond à 162-163°.

Il isole aussi un alcool sesquiterpénique $C^{15}H^{24}O$ dont les constantes approximatives seraient :

(19) *Journ. Soc. Chem. Ind.* : **47**, T. 322 (1928).

(20) *J. and Proceed. of Royal Soc. of New-South Wales* : **62-60** (1928).

PE 4-5 m/m	160-161°
D	0,942-943
α D.	± 5
nd20	1,5030

et dont le mélange avec les santalols donnerait un produit analogue aux alcools constituant la majeure partie de l'essence australienne courante. Cet alcool ne donne pas d'allophanate et ne conduit pas par oxydation à l'acide santalénique.

Nous donnons dans la deuxième partie de cet exposé le détail et les résultats de nos recherches sur l'essence de santal d'Australie.

DEUXIÈME PARTIE

Examen de l'essence du S. Spicatum

CHAPITRE PREMIER

Origines et caractères généraux

L'essence que nous avons eue à examiner, nous a été fournie par la firme PLAISTOWE, sous la marque « *Plaimar* » (1).

Cette essence distillée sous le contrôle du Département des Forêts, dans les usines de Perth, nous a été livrée avec certificat d'origine (2) sous l'étiquette « *Essential Oil of Santalum Spicatum* ADC (*Fusanus Spicatus* R. BR.) » en bidons de 7 lbs plombés au sceau du Gouvernement australien, ce qui, outre la

(1) Tous les renseignements concernant la production de l'essence de Santal d'Australie nous ont été gracieusement communiqués par la maison Plaistowe.

(2) Statutory Declaration. Certificate of origin.

I. Horace Victor Marr, Managing Director of Plaimar Limited, do solemnly and sincerely declare that the Oil contained in tins marked A and B, and labelled Essential Oil of Santalum Spicatum ADC. (*Fusanus spicatus* R. Br.) is genuine Oil obtained from the wood of this species, and contains no foreign substance, synthetic or natural, or is adulterated with any Essential Oil of any another species of Sandalwood, or any other Essential Oil whatsoever.

And I make this solemn declaration by virtue of the statutory

réputation de la marque Plaimar, nous est une garantie de sa pureté. Nous avons donc entre les mains un produit d'origine et non une « essence commerciale » obtenue par mélange d'essences de provenances diverses.

Cette essence originelle a été obtenue par distillation à la vapeur de bois de *Santalum Spicatum* ⁽³⁾ DC, en partie sélectionnés.

On utilise autant que possible les arbres à sève peu abondante, au-dessous de 10 %, car une quantité de sève supérieure nuit au bon rendement et à la qualité de l'essence. Avec un bois de santal de qualité moyenne, le rendement est d'environ 2,75 % de la partie employée dans la distillation. On pourrait aller jusqu'à 3-3,25 % en ne distillant que le cœur, mais cette façon de faire fournirait un déchet trop considérable.

Cette essence brute est enrichie en alcools par redistillation et fractionnement, qui éliminent les ter-

Declaration Act. 1911, conscientiously believing the statements contained herein to be true in every particular.

Signé : H. V. Marr.

Dated at Perth the 4th day of July 1927.

(Seal of :)

Forests Department

6 Jul. 1927

Perth W. A.

Before rue S. Langsford.

C. D.

(3) Nous avons dit précédemment que le bois producteur de l'essence australienne était maintenant rangé dans le genre *Eucarya*. Cette détermination a été faite après que nous fûmes en possession de notre essence. Comme celle-ci était étiquetée « *Santalum spicatum* », nous lui conserverons cette appellation d'origine qui lui a été donnée par le Département des Forêts sous le contrôle de qui cette essence a été obtenue.

pènes, pour donner l'essence commerciale standard, conforme aux desiderata des Pharmacopées, qui toutes exigent un minimum de 90 % d'alcools exprimés en santalol.

Cette essence a l'apparence d'un liquide huileux, assez fluide, de couleur jaune d'or, d'odeur un peu poivrée, agréable, différente de celle des Indes Orientales.

Elle accuse les constantes suivantes :

d ₁₅	0,9707
α _D dans un tube de 1 dm.	5°46'
n _D 20.	1,5046
Ind. acide	3,3
Ind. éther	7,5
Ind. de saponification . . .	10,8
Ind. acétylè	197-198
Alcools totaux (en C ¹⁵ H ²⁶ O)	92,2 (4)

Nous donnons dans le tableau suivant les différentes valeurs trouvées par plusieurs auteurs pour l'essence du *S. Spicatum*, comparativement avec celles des *S. Album* et du *S. Lanceolatum*.

C¹⁵H²⁴O, on compte 1 % en moins.

Essence	Auteurs	D 15	α_D	n _D ₂₀	I. Acide	I. Ether	I. Aëryle	Alcools Totaux
S. Cygnorum	Imp. Inst.	0,958	+ 0,25	1,503	2,9	4,7	170,8	76,3
	—		— 0,87	1,510	4,2	8,1	173,8	78,5
	Schimmel 1921	0,972	+ 4,9	1,5099	1,5	16,2	165,2	74,1
	Rao et Sudborough 1923	0,975-970	— 7,7 — 0,7	1,5015-1,5040		2,3-2,6		80-89,3
S. Spicatum	May 1925	0,968-972	3 à — 9	1,598-1,512				90-96
	Wenkatèsalya 1928	0,9646	— 15	1,5056 à 25°				
E. Spicata	Penfold 1928	0,9485	— 4	1,5020		13	179	
S. Spicatum	Marr	0,968-972	— 4 à — 13	25° 1,496-1,510				93-95
S. Spicatum	Coupechoux	0,9707	— 5,45	1,5046	3,3	7,5	197-198	92,2

Comparativement avec d'autres Essences fournies par le S. Album et S. Larceolatum

S. Album	Guerbet 1900	0,9871	— 21,4		0	7		90,4
—	Schimmel	0,974-985	— 16 à — 20,45	1,505-1,508	0,5-8	3 à 17	> 196	> 90
— BP	May	0,973-985	— 13 à — 21	1,4 8-1,508				> 90
—	Coupechoux		— 10,8	1,5049	3	10	199,7	93,4
S. Lanceolatum	May	0,968-973	— 3 à — 40	1,498-1,512				90-96
	Penfold	0,9446	— 61	1,5051		9,3	193,4	
	Coupechoux	0,968	— 40,6	1,5092	3,7	15	207	94,6

Comme on le voit, il y a de notables différences entre l'essence des Indes et les essences australiennes, et même parmi celles-ci, suivant leur provenance. Ces différences portent sur les propriétés physiques et en particulier sur la densité et le pouvoir rotatoire.

INDICE D'ACIDITÉ (5). — L'indice d'acidité est le nombre de milligrammes de potasse nécessaire à la saturation des acides libres contenus dans un gramme d'essence.

(5) DELANGE : Essences naturelles et parfums. Paris, 1930.

Dans un matras on pèse 18 gr. 447 d'essence, on ajoute 30 à 40 cc. d'alcool neutre et quelques gouttes d'une solution de phtaléine 1 %. On titre l'acidité

N

libre par la potasse — = 10 cc. 9. On a l'indice d'acidité

10

au moyen de la formule $\frac{0,56 \times 10,9}{18,447} = 3 \text{ mg. } 3.$

INDICE D'ÉTHER. — L'indice d'éther est le nombre de milligrammes de potasse nécessaire à effectuer la saponification totale des éthers-sels contenus dans un gramme d'essence.

L'essence neutralisée ci-dessus est additionnée de 25 cc. de potasse alcoolique d'un titre tel que 25 cc.

N

neutralisent 43 cc. 6 d'acide chlorhydrique $\frac{N}{2}$. On

porte le contenu du ballon à l'ébullition pendant une heure. Après refroidissement du produit saponifié, on

N

titre par HCl $\frac{N}{2}$. Il faut rajouter 38 cc. 6 d'acide. La

2

différence $43,6 - 38,6 = 5$ cc. représente la quantité de potasse qui a servi à saponifier les éthers et qu'on

évalue à $\frac{28 \times 5}{18,447} = 7 \text{ mg. } 5.$

INDICE DE SAPONIFICATION. — L'indice de saponification est la somme de l'indice d'acidité et de l'indice d'éther.

On l'obtient en faisant le total de deux déterminations précédentes, ou en une seule opération.

INDICE D'ACÉTYLE. — On détermine l'indice d'acétyle de la façon suivante : on met dans une fiole d'Erlenmayer :

Essence	10 cc.
Anhydride acétique (p.E. 135-138°)	10 cc.
Acétate de sodium fondu	2 gr.

On soumet le mélange à une douce ébullition pendant 1 h.-1 h. 30. On laisse refroidir et on constate que tout se prend en masse. On ajoute 100 cc. d'eau et l'on maintient quinze minutes au bain-marie pour décomposer l'excès d'anhydride acétique. On fait passer le tout dans une ampoule à décantation et on agite énergiquement pendant 5 à 10 minutes de façon à bien diviser l'essence en fines gouttelettes. On laisse reposer jusqu'à ce que l'essence soit rassemblée à la surface. On décante et lave une fois avec une solution de carbonate de soude à 20 %, et deux fois à l'eau distillée. Le produit acétylé, abandonné dans l'ampoule pendant douze heures pour le débarrasser de la plus grande partie de l'eau restante, est ensuite séché sur du sulfate de soude anhydre. On prend un poids connu, compris entre 2 et 5 grammes, de ce produit bien sec, qu'on saponifie pendant 30 à 45 minutes, au moyen de la potasse alcoolique.

L'alcali qui n'a pas été employé à la saponification est ensuite titré par l'acide sulfurique N en présence de phénol-phtaléine.

Le chiffre d'acétyle est le nombre de milligrammes de potasse nécessaire à la saponification d'un gramme

de produit acétylé. Il a été trouvé de 197-198 par le simple calcul :

$$\frac{n \times 0,056}{q}$$

n étant le nombre de centimètres cubes de potasse N ;

q étant la prise d'essai d'essence acétylée (6).

Ces essais ont été faits simultanément sur une essence du *S. Album* et du *S. Lanceolatum* et ont donné les chiffres suivants :

S. Album :

Indice d'acidité	3,4
Indice d'éther	10,6
Indice saponification	14
Indice acétyle	200

S. Lanceolatum :

Indice d'acidité	3,7
Indice d'éther	15,5
Indice saponification	19,2
Indice acétyle	207

(6) Bien que ce soit le procédé employé couramment, il est à faire remarquer qu'en opérant ainsi on saponifie non seulement l'acétate de Santalyle, mais encore la petite quantité d'éthers primitivement contenue dans l'essence : ce qui donne un chiffre d'acétyle trop fort et par suite un pourcentage d'alcools trop élevé; l'erreur est d'environ 3-4% (compté en Santalol).

On doit donc diminuer l'indice d'acétyle trouvé de l'indice d'éther ou opérer sur une portion d'essence préalablement saponifiée.

Evaluation de la teneur en Santalol

Le dosage du santalol dans l'essence, indiqué par M. PARRY (7) et adopté par le Codex français, est basé sur l'acétylation de l'alcool et saponification de l'éther formé : c'est ce procédé que nous avons mentionné ci-dessus. On évalue la teneur des alcools en santalol pour 100 grammes d'essence au moyen de la formule :

$$\frac{P}{100} = \frac{n \times 0,222}{q - (n \times 0,042)} \quad \text{ou} \quad P = \frac{n \times 22,2}{q - n (0,042)}$$

222 étant le poids moléculaire du santalol $C^{15}H^{25}OH$;
n étant le nombre de centimètres cubes de potasse saturé par l'acide acétique de l'essence acétylée;
q étant la prise d'essai d'essence acétylée.

Cette essence renferme une quantité d'alcools, évaluée en santalol à 92,2 %.

Mais il importe de faire remarquer que le procédé du Codex, basé sur l'acétylation de la fonction alcool est insuffisant pour apprécier l'origine et la qualité d'une essence de santal ; il n'indique pas précisément si l'on est en présence du seul santalol, ou d'un mélange de plusieurs alcools de nature et de poids moléculaires différents. Il est en effet possible, par une distillation bien fractionnée et par des coupages appropriés avec des essences de provenances botaniques diverses, de présenter des échantillons commerciaux ayant les mêmes caractères que l'essence

(7) The Chemistry of Essent. Oils (1918).

des Indes et remplissant les conditions fixées par les différentes Pharmacopées.

Ainsi depuis que l'essence australienne fournie par le *Santalum Spicatum* tend de plus en plus à concurrencer l'essence de Mysore, on est parvenu, par coupage avec l'essence du *S. Lanceolatum*, qui possède une forte rotation lévogyre, à fournir un produit répondant aux exigences du Codex : d'où la nécessité de pouvoir déceler de telles adultérations.

Distillation fractionnée de l'essence

180 centimètres cubes (environ 170 gr.) de l'essence sont soumis au fractionnement dans le vidé. Le liquide commence à distiller vers 140° sous 18 m/m.

	P.E.	Pr.	V.	α_D	$n_{D_{20}}$
1	< 145°	18 m/m	15 cc.	— 5°38	1,5062
2	145-155		70 cc.	— 6,4	1,5046
3	155-168		24 cc.	— 5,43	1,5044
4	168-175		44 cc.	— 5,31	1,5019
5	175-183		13 cc.	— 4,48	1,5078
6	> 183		14 cc.	<i>Résidu épais, jaune foncé, ne pouvant monter dans la colonne à distiller.</i>	

Les 3 premières portions sont de couleur jaune pâle ; les portions 4 et 5 sont presque incolores.

CHAPITRE II

Extraction des alcools

Tous les auteurs précédents ont isolé les alcools en utilisant la méthode mise au point par HALLER (1).

On extrait le santalol de l'essence au moyen de son éther phtalique acide qui, par saponification, donne le santalol : 3 procédés :

1° On évalue préalablement le pourcentage en alcools de l'essence et on fait réagir avec la quantité correspondante d'anhydride phtalique (ou en léger excès) (2) au bain d'huile à 130-140° pendant deux heures. La masse translucide d'apparence de miel renferme les alcools à l'état de phtalates acides ; après refroidissement on la traite par une solution de carbonate de sodium à 20 %, de façon à obtenir les phtalates du santalyl-sodium solubles dans l'eau et insolubles dans l'éther. On peut faciliter la dissolu-

(1) HALLER : C. R. **108**, 1308 ; **122**, 865 (1889).

(2) GUERBET : *Bull. Soc. Chim.* : **23**, 217 (1900).

tion en employant l'agitation mécanique. Cette opération doit se faire à froid ; sinon, à chaud il se produirait une saponification partielle des phtalates acides, avec perte en alcool qui passerait ultérieurement dans l'éther de lavage. Il convient également d'opérer dans un récipient de grande capacité en raison du grand dégagement de gaz carbonique qui parfois se déclenche tout d'un coup. Quand tout dégagement a cessé et que le produit, complètement délayé, ne renferme plus de grumeaux, on étend d'environ six fois son volume d'eau de façon à avoir une solution entièrement limpide, à peine opalescente. Cette solution doit avoir une réaction alcaline, mais pas trop forte ; une réaction trop alcaline aurait pour conséquence d'exiger pour la dissolution un volume d'eau trop considérable, nécessiterait également pour l'épuisement une très grande quantité d'éther, et formerait avec ce dissolvant une émulsion tenace très difficile à résoudre.

Cette solution alcaline de phtalate de santalyl-sodium est épuisée par agitation avec l'éther, qui laisse le phtalate de santalyl-sodium en dissolution et enlève les éléments de l'essence non combinés. Cet épuisement doit être répété trois ou quatre fois jusqu'à ce que l'éther n'enlève plus rien à la solution et soit incolore.

On obtient donc deux solutions : l'une, aqueuse, alcaline, jaune d'or, renfermant le phtalate de santalyl-sodium avec un excès de phtalate et de carbonate de sodium ; l'autre, éthérée, rougeâtre, renfermant les éléments non alcooliques de l'essence : cette solution

éthérée pouvant entraîner un peu de phtalate de santalyl-sodium est agitée deux fois avec de l'eau : ces eaux de lavage sont réunies à la solution aqueuse précédente.

A la solution alcaline, on ajoute un excès d'acide sulfurique $1/4$ de manière à décomposer la combinaison sodique du phtalate de santalyle. Il se produit un abondant dégagement de gaz carbonique : en même temps, on voit le phtalate acide surnager sous la forme d'un composé huileux jaune, qu'on sépare par agitation avec l'éther. Cette solution éthérée est lavée deux fois à l'eau, et l'éther est distillé.

Le phtalate acide obtenu est saponifié au moyen de la potasse alcoolique à 10 % avec mise en liberté des alcools. On récupère par distillation la plus grande partie de l'alcool et le résidu pâteux est évaporé presque à siccité, puis repris par de l'eau bouillante qui dissout le phtalate de potasse, et laisse surnager les alcools qu'on décante.

On les fait passer en solution dans l'éther qu'on lave une fois à l'eau acidulée, puis plusieurs fois à l'eau. On chasse l'éther ; le santalol et autres alcools sont séchés sur du sulfate de soude anhydre, puis soumis à la distillation fractionnée dans le vide.

2° En milieu benzénique, au bain-marie à 80° (3).

On prend :

Essence de santal	500 gr.
Benzine cristallisable	500 gr.
Anhydride phtalique	500 gr.

(3) *Ber. Schimmel* : oct. 1910.

et on porte au bain-marie à 80° pendant environ deux heures, jusqu'à ce que tout le mélange soit limpide. On distille la benzine et on laisse refroidir. On a un magma jaunâtre renfermant les alcools à l'état de phtalates acides, les éléments non alcooliques de l'essence et un excès d'anhydride phtalique.

On traite alors ce magma, à froid, par la quantité correspondante de carbonate de sodium en solution à 20 %, de façon à obtenir le phtalate de santalyl-sodium; comme dans le premier procédé.

3° On opère à froid, par action de l'anhydride phtalique sur les alcools sodés (ou potassés) (4).

Dans un ballon de grande capacité, l'essence dissoute dans 5 ou 6 volumes d'éther de pétrole, est additionnée peu à peu de sodium en petits fragments, qui se combine immédiatement aux alcools, avec départ d'hydrogène. Quand tout dégagement gazeux a cessé, et qu'il reste encore du sodium en excès, on porte au bain-marie pendant dix minutes pour achever la combinaison. On filtre sur coton de verre pour éliminer le sodium qui n'a pas réagi. On ajoute alors de l'anhydride phtalique (5) par petites portions pour éviter un échauffement trop violent et on laisse en contact pendant 12 à 24 heures. On sépare par filtration l'excès d'anhydride phtalique.

La solution éthérée est épuisée par une solution très légèrement alcaline; cet épuisement est répété deux ou trois fois. La solution alcaline entraîne le santalol

(4) TIEMAN : *D. Chem. G.* : **29**, 901.

(5) PAOLINI et DIVIZA : *Atti. Accad. del Lincei* : **23**, sept. 1914.

à l'état de phtalate de santalyl-sodium qu'on décompose comme précédemment par l'acide sulfurique 1/4 et on termine de même.

Nous avons employé ces trois procédés mais aucun ne présente un avantage bien marqué sur les deux autres, ni comme temps, ni comme facilité de manipulation.

Le rendement est d'environ 55 à 60 % du poids de l'essence mise en œuvre, quelle que soit la méthode utilisée.

Ce chiffre, comparé à celui de 92 %, calculé en $C^{15}H^{26}O$ et obtenu par acétylation, nous autorise à penser que l'essence ne renferme pas uniquement les santalols, mais aussi des alcools d'un poids moléculaire différent.

Distillation des alcools

Le mélange d'alcools bruts ainsi obtenu est soumis à la distillation fractionnée dans le vide.

Par une première distillation allant jusqu'à 210° sous 20 m/m on élimine un résidu brunâtre, très épais, se prenant en masse par refroidissement, très peu soluble dans l'éther, davantage dans la benzine ; ce résidu atteint 10-15 % de la portion soumise à la distillation.

Le distillat est fluide, jaune d'or.

Ce premier distillat est soumis à des fractionnements répétés en s'aidant d'une colonne Vigreux, sous une pression de 18 à 20 m/m. Le produit commence

à distiller vers 145°. Après de nombreuses distillations, nous avons opéré plusieurs fractionnements qui nous ont donné les indices suivants :

	P E	Press.	Poids	α D	N D 20	Ind. Acétyle
N° 1	1 ^{re} goutte à 142°	18 $\frac{m}{m}$				
A	< 167		37 gr.	— 3,38		
B	167-168		95	— 2,19	1,5093	
C	167-168		55	— 2,18	1,509	
D	168-171	17	17	— 3,3	1,5110	
E	172-183	18	85	— 4,24	1,5126	
	Résidu épais		20			
N° 2						
A	< 162	18	32			
B	162-166		29			203,5
C	167-170		79	— 2,19	1,5090	207
D	170-173		50	— 2,3'	1,5092	222,9
E	173-178		56	— 4,24'	1,5119	223
F	178-190	20	85	— 4,42'	1,5174	
	Résidu					

La plus grande partie distille entre 167 et 178°. C'est sur cette portion que nous avons fait nos déterminations, parce qu'étant la plus abondante et correspondant aux fractions à santalol :

Santalol α pE 162-163 13 m/m (6)

Santalol β 170-171 14 m/m

La fraction < 166 est presque incolore, très fluide, et possède une forte odeur térébenthinée, ou de cèdre, alors que les fractions supérieures, peu colorées, sont presque dépourvues d'odeur.

(6) GUERBET : loc. cit.

Nous donnons ci-dessous un tableau comparatif des fractionnements obtenus sur les alcools issus de l'essence australienne par divers auteurs :

	P E	Press.	Poids	N D 25	α D	Ind. Acétyle
Rao et Sudborough 40 gr.	148-151	7 $\frac{m}{m}$	4	1,5058	+ 5,7	
	151-152		4,6	1,5062	+ 5,6	
	152-153		6	1,5059	+ 5,4	
	152-153		6,5	1,5075	+ 5,0	
	152-153		6	1,5082	+ 4,5	
	153-154		4	1,5094	+ 4,2	
	Résidu		5,5	1,5129		
Penfold n° 1	130-146	1-2 $\frac{m}{m}$	10	1,5044		
	146-149		10	1,5050		
	150-154		40	1,5058		
			20			
	135-154	3 $\frac{m}{m}$	14	1,5056	0°	
n° 2				20	- 3°	
	153-156	3	50	1,5068		
Coupechoux n° 1	1 ^{re} goutte à 142°	18 $\frac{m}{m}$				
	< 167		37 gr.		- 3,38	
	167-168		95	1,5093	- 2,19	
	167-168		55	1,509	- 2,18	
	168-171	17 $\frac{m}{m}$	17	1,5110	- 3,3	
	172-183	18	85	1,5126	- 4,24	
	Résidu épais		15 à 20 g.			
n° 2	< 162	18 $\frac{m}{m}$	32 gr.			
	162-166		29			203,5
	166-170		79	1,5090	- 2,19	207
	170-173		50	1,5092	- 3,3	222,9
	173-178		56	1,5119	- 4,24	229
	178-190	20 $\frac{m}{m}$	85	1,5174		
	Résidu					

Après avoir procédé à de nombreuses et minutieuses séries de distillation, nous sommes parvenu à isoler quatre fractions.

1^{re} fraction : jaune pâle, assez fluide, d'odeur fortement térébenthinée et très peu abondante :

PE 133-135° sous 13 m/m (ou 144-146° sous 24 m/m).

α D : — 6°51.

nD 1,504-1,507.

Son peu d'abondance (< 10 %) ne nous a pas permis de nous livrer à des recherches très approfondies, mais cette portion est nettement différente des santalols.

2° *fraction* : presque incolore, plus épaisse que la précédente, odeur nulle.

α Santalol

PE 162-163° sous 13/m.	162-163° sous 13 m/m.
------------------------	-----------------------

α D — 1,30 à — 1,59.	— 1°20'.
-----------------------------	----------

nD 1,508.	1,499.
-----------	--------

3° *fraction* : un peu plus colorée.

PE 173-176 sous 20 m/m.

α D — 4°14 à — 4°30.

4° *fraction* : jaune pâle, assez visqueuse, odeur faible.

β Santalol

PE 179-181° sous 23 m/m.	170-171 sous 14 m/m.
--------------------------	----------------------

α D — 2,38.	— 42 à — 56°.
--------------------	---------------

nD 1,5109.	1,5092.
------------	---------

Au-dessus, le liquide est fortement coloré en jaune, très visqueux, avec tendance à se résinifier.

*
**

D'après les chiffres ci-dessus et les difficultés de séparation par distillation, il appert que l'on est en présence, non d'un composé défini, mais d'un mélange de l'un ou des deux santalols avec un ou plusieurs

autres alcools. Il nous a paru intéressant de savoir si ces alcools étaient tous primaires : ce qui, dans la négative, aurait pu expliquer dans une certaine mesure les différences que l'on constatait avec l'essence des Indes.

FONCTION PRIMAIRE OU SECONDAIRE DE CES ALCOOKS

Nous avons utilisé successivement :

1° La méthode habituelle de vitesse d'éthérification ;

2° La méthode indiquée par M. GUERBET, fondée sur la transformation intégrale des alcools primaires à poids moléculaire élevé en acides correspondants.

1° *Vitesse d'éthérification.* — A part MM. RAO et SUDBOROUGH, les différents expérimentateurs qui ont étudié l'essence australienne, ne se sont pas attachés à la question de savoir si ces alcools étaient primaires ou secondaires.

Nous avons employé la méthode ordinaire (7) : Une quantité connue d'un mélange équimoléculaire d'acide acétique cristallisable et d'alcool est chauffée en ampoules scellées à la lampe pendant 1 heure à 155°. Après ce temps, les ampoules sont brisées dans un bécher et leur contenu est dissous dans de l'alcool neutre : on titre au moyen de la Baryte la quantité d'acide qui s'est combinée à l'alcool.

Pour différents essais faits sur deux portions alcooliques voisines, bouillant l'une de 170-175° sous

(7) WEYL et CORNUBERT : Les méthodes de la Chimie organique, trad. franç. (1920).

20 m/m et l'autre de 175-180° sous la même pression, nous avons trouvé qu'il s'était combiné 23 à 27 % d'acide acétique, mis en œuvre pour la première portion, et 30 à 35 % pour la seconde.

On admet généralement, comme vitesse d'éthérification, les chiffres de 44 à 47 pour les alcools primaires et de 15 à 17 pour les alcools secondaires. Comme les chiffres obtenus sont compris entre ceux donnés ci-dessus, nous en concluons que les alcools ainsi traités renferment un mélange d'alcools primaires et secondaires.

2° *Oxydation par la potasse en tube scellé.* — M. GUERBET (8) a montré que les alcools de poids moléculaire élevé, soumis à l'action de la potasse en tube scellé à 250° pendant 16 heures se transforment en acides. Suivant que l'alcool est primaire, secondaire ou tertiaire, la réaction est différente. Avec les alcools primaires, l'action de la potasse donne naissance aux acides correspondants avec dégagement d'hydrogène. Dans les mêmes conditions, les alcools secondaires donnent naissance à deux acides et dégagement d'hydrogène, mais la plus grande partie se transforme en alcools plus condensés. Enfin les alcools tertiaires, par oxydation brisent leur molécule avec formation d'acides moins condensés et dégagement d'hydrogène, il ne se forme presque pas de carbures. Se basant sur ces considérations, M. GUERBET a établi une méthode de diagnose des alcools de poids moléculaire élevé, et l'ayant appli-

(8) *J. P. C.* : **V**, n° 2 (1911).

quée au santalol de l'essence des Indes ⁽⁹⁾, il a montré que le santalol fournit quantitativement de l'acide santalique et établit la fonction primaire de cet alcool, comme le lui avaient déjà prouvé sa vitesse et sa limite d'éthérification.

Reprenant ces travaux, nous avons procédé de même sur les alcools issus de l'essence d'Australie. Nous avons opéré simultanément sur deux portions alcooliques voisines : l'une, bouillant 175-180° sur 20 m/m, l'autre de 180-185° sur 20 m/m.

Une prise d'essai de chaque portion, voisine de 2 grammes, est mise avec 3-4 fois son poids de potasse fondue, dans un tube de verre qu'on ferme au chalumeau. On chauffe ensuite pendant 16-17 heures à 250°.

On reprend par l'eau, le contenu des tubes (souvent cassés pendant le refroidissement) ; par addition ménagée d'acide sulfurique dilué on amène la solution à n'être plus que légèrement alcaline. On filtre sur coton de verre pour éliminer la silice provenant de l'attaque du verre par la potasse, et on épuise la solution alcaline par l'éther qui enlève les éléments qui n'ont pas été transformés en acide. Après évaporation de l'éther le résidu poisseux est pesé.

La solution alcaline est alors additionnée d'acide sulfurique en excès qui met en liberté les acides formés : on isole l'acide santalique par l'éther et on l'évalue, après évaporation du solvant, par pesée.

Pour les deux portions mises en œuvre, nous avons

(9) *Bull. Soc. Ch.* : **23** (1900).

constaté que respectivement 89,07 % et 83,09 % de l'alcool avaient été transformés en acide.

La transformation en acide n'étant pas intégrale, il y a donc présence d'une petite quantité d'alcool secondaire : par distillation de la liqueur acide, débarrassée de l'acide santalique, nous avons, en effet, constaté la présence de petites quantités d'acide formique et acétique, provenant de la scission de la molécule ; d'autre part, il ne s'est pas formé d'acide oxalique.

CHAPITRE III

Identification du santalol

Les deux méthodes précitées s'accordant à démontrer la présence simultanée d'alcools primaires et secondaires, nous avons voulu nous rendre compte si le santalol β était parmi les constituants de ces alcools primaires. Nous avons tenté de l'isoler par la méthode suivante :

MM. TSUKAMOTO et ISHIBASHI ⁽¹⁾ ont indiqué un procédé de séparation des deux santalols, basé sur la combinaison que contracterait seulement le β santalol par agitation avec l'acétate mercurique. Nous avons essayé successivement sur l'essence originelle, puis sur le mélange des alcools isolés par l'anhydride phtalique, mais sans succès. Après trois essais infructueux et malgré une agitation prolongée pendant plus d'une semaine, nous avons dû y renoncer. Nous pensons que ce procédé n'est pas applicable à l'essence australienne tout au moins dans la forme indiquée par les auteurs précités.

(1) *Journal of the Pharm. Soc. of Japan* : **XLVIII**, May 1928.

Nous avons alors cherché à engager le santalol dans des combinaisons spécifiques et faciles à identifier, ce que nous avons réalisé par les moyens suivants :

- 1° Formation d'acide santalénique $C^{13}H^{22}O^2$;
- 2° Transformation en santalal ;
- 3° Formation de phtalate de santalyl-strychnine ;
- 4° Formation d'allophanate de santalyle ;
- 5° Formation de tétracétylmucate.

Formation d'acide santalénique. $C^{13}H^{22}O^2$

Le santalol oxydé par le permanganate de potassium à 5 % est transformé en acide santalénique, comme ont montré CHAPMAN et BURGESS (2), dans l'essence des Indes, ce qui constitue un bon critère de la présence du santalol. PENFOLD (3), reprenant leurs expériences, les a confirmées, et il considère qu'en dehors du santalol aucun des autres alcools présents dans l'essence de santal ne se laisse oxyder en acide santalénique.

On procède ainsi : dans un flacon d'une contenance d'environ 1.500-2.000 centimètres cubes, on mélange :

Permanganate de potassium pulvérisé	50 gr.
Eau glacée	700 cc.
Glace	300 gr.
Essence	20 cc.

(2) CHAPMAN et BURGESS : *Proceed. Chem. Soc.*, **163**, 140 (1896).
et *Journ. Chem. Soc. London*, **79**, 134 (1901).

(3) *Perf. and Essent Oil Rec.* : **19**, 417 (1928).

On agite pendant 20 à 30 minutes, et on laisse déposer les oxydes de manganèse formés. On filtre ; le filtrat est acidifié franchement par de l'acide sulfurique au quart. On laisse au repos quelques heures pour permettre à l'acide santalénique de se déposer. On le sépare et laisse sécher à l'air sur une plaque poreuse. Ensuite, on le dissout dans une faible quantité d'alcool et on ajoute peu à peu de l'eau jusqu'à commencement de précipité.

On laisse cristalliser dans un endroit frais, on recueille alors les cristaux qu'on sèche dans le vide sulfurique.

L'acide santalénique se présente en lamelles nacrées, insolubles dans l'eau, très solubles dans l'alcool et fondant à 76°.

L'essence des Indes fournit de 20 à 24 % d'acide santalénique, alors que celle d'Australie n'en donne que 5 à 8 %. En opérant sur le mélange d'alcools isolés par combinaison phtalique, nous avons obtenu 15 à 16 % d'acide santalénique seulement ; ce qui indique que ce mélange renferme d'autres alcools différents du santalol.

Transformation en Santalal. $C^{15} H^{24} O$

La transformation du santalol en santalal est obtenue de la façon suivante (4) :

1° Santalol (portion 170-175 sous 20 m/m) 6 gr. 60
dissous dans acide acétique 20

(4) M. GUERBET : loc. cit.,

2° Anhydride chromique 2
dissous dans acide acétique Q.S.

La solution de CrO_3 renfermée dans une ampoule à Brôme est ajoutée goutte à goutte à la solution acétique de santalol refroidie dans la glace. La réaction est immédiate. Quand tout l'anhydride chromique est ajouté, on dilue de 5 à 6 volumes d'eau et on décante le santalal surnageant. On le fait passer en solution dans l'éther, on lave successivement à l'eau, au carbonate de sodium 20 %, puis encore à l'eau. L'éther par évaporation laisse un résidu de santalal que l'on caractérise par sa semi-carbazone.

On prend :

Chlorhydrate de semi-carbazide 2 gr. 80
Santalal 5 gr. 70
Acétate de potassium 2 gr. 45

On dissout le chlorhydrate de semi-carbazide et l'acétate de potassium dans le moins d'eau possible ; on ajoute le santalal dissous dans deux fois son poids d'alcool. Si le mélange n'est pas homogène on additionne d'alcool à 95° en quantité strictement suffisante pour que tout soit dissous et on abandonne au repos dans un endroit frais. Au bout de 4 ou 5 jours on sépare des cristaux blancs formés d'aiguilles groupées en houppes et qui ont un point de fusion à 230°.

Nous avons effectué sur les fractions bouillant à 170-175° sous 20 m/m et 175-180° sous 20 m/m les réactions qui, à partir du santalol, conduisent d'abord au santalal puis à sa semi-carbazone et nous avons obtenu pour chacune de ces fractions des cristaux présentant les propriétés de la semi-carbazone, fon-

dant à 230°. Un traitement analogue sur une portion supérieure (180-185°/20 m/m) ne nous a rien donné.

Formation de phtalate de Santalyl-Strychnine

En 1915, PAOLINI et DIVIZA (5), en opérant sur l'essence du *Santalum Album* ont séparé les α et β santaloïls par cristallisation fractionnée des phtalates de santalyl-strychnine qui possèdent les propriétés suivantes :

Phtalate α santalyl-strychnine p. F. 155 ; α D — 1°40 ;

Phtalate β santalyl-strychnine p. F. 134,5 ; α D — 30°43.

Nous avons légèrement modifié le procédé indiqué par ces auteurs en employant comme milieu de réaction, le chloroforme, comme étant le solvant de choix de la strychnine.

Le phtalate acide, obtenu par l'un des procédés décrits plus haut (6) est dissous dans environ 5 à 6 fois son poids de chloroforme et on ajoute la quantité moléculaire de strychnine dissoute également dans le chloroforme.

On prend :

Phtalate acide	5 gr. 10
Strychnine	4 gr. 60
Chloroforme	60 gr.

On laisse en contact à une douce chaleur au bain-marie pendant environ une demi-heure, puis on distille le chloroforme.

(5) Loc. cit.

(6) Voir 2^e partie, chap. II.

Le résidu pâteux est repris à chaud par l'éther acétique qui, par refroidissement, laisse déposer des cristaux. Après plusieurs cristallisations fractionnées dans l'éther acétique, on obtient un composé formé de cristaux muronnés blancs fondant à 134-135°.

Le résidu de l'épuisement par l'éther acétique est traité par l'acétone à l'ébullition. Par évaporation du solvant, on obtient un produit d'aspect pulvérulent, qui après plusieurs traitements à l'acétone et à l'alcool fond à 199-200° et ne semble pas être le sel correspondant au santalol α , indiqué par PAOLINI et DIVIZA. Ce qui reste est constitué par de la strychnine.

Nous n'avons pas obtenu le sel fondant à 155° et devant correspondre au santalol α .

D'après le point de fusion 134-135° du phtalate de santalyl-strychnine ci-dessus, nous sommes amené à penser que le santalol présent est le santalol β .

Formation d'allophanate de Santalyle

Les éthers allophaniques donnant généralement des composés bien cristallisés et à point de fusion net, nous avons pensé à identifier sous cette forme les alcools issus de l'essence d'Australie.

Déjà en 1908 la Zimmer Chinin Fabrik prenait un brevet pour l'exploitation d'un dérivé du santalol lancé commercialement sous le nom d' « *Allosan* » (7) et contenant 72 % de santalol. Ce produit, au point

(7) D. R. P. : 204.922.

de vue chimique, est un allophanate de santalyle obtenu par action du chlorure d'urée sur le santalol.

Nous avons d'abord employé la méthode mise au point par M. BÉHAL ⁽⁸⁾ : action de l'acide cyanique, produit par dépolymérisation de l'acide cyanurique chauffé au rouge dans un courant de gaz carbonique, sur le santalol dissous dans l'éther. Mais ce procédé ne nous a pas donné de résultats encourageants : cela joint à la lenteur de la réaction et à l'inconvénient de mettre le flacon contenant le santalol dans l'éther, aussi près que possible de la grille à combustion, nous ont incité à renoncer à ce procédé.

Nous nous sommes alors adressé à la méthode beaucoup plus séduisante et plus rapide récemment préconisée par M. LEBOUcq ⁽⁹⁾ qui utilise le chlorure d'allophanyle.

En principe : le chlorure d'allophanyle en suspension dans la benzine, est longuement trituré avec l'alcool ; après un repos de plusieurs heures, le précipité est essoré dissous dans l'alcool bouillant et recristallisé.

Ce procédé tel qu'il a été indiqué s'applique très bien à l'essence des Indes sur laquelle nous l'avons préalablement essayé. Même avec l'essence brute, sans isolement antérieur des alcools, nous avons obtenu facilement et au bout de peu de temps un composé qui, après recristallisation dans l'alcool se présente sous forme de beaux cristaux blancs fondant à 163°.

(8) BÉHAL : *Bull. Soc. Chim.*, **13** ; 1913; **15** (1914); **25** (1919).

(9) LEBOUcq : *Thèse Doct. Univer. (Pharm.)*, Paris, 1930.

Seulement cette façon d'opérer ne convient pas du tout avec l'essence d'Australie ; aucun résultat non plus, en opérant sur le mélange d'alcools isolé par l'anhydride phtalique, même en abandonnant pendant un mois. Nous avons également essayé, mais sans plus de succès, d'expérimenter sur les alcools sodés.

Enfin nous sommes parvenu au résultat cherché en faisant réagir le chlorure d'allophanyle, en présence de pyridine sur la portion alcoolique bouillant de 175-180° sous 20 m/m à isoler un allophanate semblable à celui obtenu à partir de l'essence des Indes et qui fond à 163°.

En pratique on opère ainsi : dans un mortier de verre on met :

Chlorure d'allophanyle	5 gr.
Benzine cristallisable	10 cc.

On ajoute par petites portions et en remuant sans cesse :

Santalol P. E. 175-180°	5 gr.
Benzine cristallisable	10 gr.
Pyridine	1-2 cc.

On continue à triturer pendant environ 20 à 30 minutes jusqu'à prise en une masse onctueuse qui s'isole de la benzine. On laisse en contact pendant une nuit.

Après évaporation de la benzine on lave à l'éther de pétrole qui entraîne les alcools n'ayant pas réagi. On reprend par de la benzine bouillante ; après évaporation on obtient des cristaux qui, séchés sur porcelaine poreuse et recristallisés dans l'alcool méthylique, fondent à 162-163°.

Le même procédé, mais sans pyridine, appliqué à une portion alcoolique bouillant à 162-163° sous 13 m/m, nous a donné un allophanate fondant vers 139-140°. Ce corps que l'on n'obtient pas avec l'essence des Indes correspondrait donc à un alcool autre que le santalol.

Identification du Santalol à l'état de Tétracétylmucate

Ce dérivé est obtenu par action du chlorure de tétracétylmucoyle sur le santalol ⁽¹⁰⁾.

Pour faire cette détermination, nous avons été obligé de préparer nous-même nos réactifs. Nous sommes parti de l'acide mucique que l'on trouve facilement dans le commerce et avons préparé successivement l'acide tétracétylmucique, le chlorure de cet acide, et enfin le tétracétylmucate de santalyle.

Préparation de l'acide tétracétylmucique



100 grammes d'acide mucique sont soumis à l'ébullition à reflux avec 4 fois leur poids d'anhydride acétique (P.E. 136-138°) en présence d'un fragment de chlorure de zinc fondu ⁽¹¹⁾. On maintient l'ébullition jusqu'à dissolution complète de l'acide mucique. Après refroidissement, on étend de 4-5 volumes d'eau, et l'acide tétracétylmucique précipite. Nous l'avons

(10) KARYONE et MOROTOMI : *J. Pharm. Soc. Japan*, **49**, 170 (1929)

(11) MAQUENNE : *Bull Soc. Chim.*, **48**, 719 (1887).

purifié par des lavages à l'eau et une cristallisation dans l'eau ou dans l'alcool. L'acide tétracétylmucique se présente en belles aiguilles blanches, efflorescentes, peu solubles dans l'eau froide, très solubles dans l'eau chaude et dans l'alcool chaud, avec une réaction fortement acide, il fond à 266° (corr.).

Préparation du chlorure de tétracétylmucoyle



Nous avons préparé le chlorure de tétracétylmucoyle par chauffage de l'acide tétracétylmucique avec le chlorure de thionyle SOCl_2 ⁽¹²⁾.

Dans un ballon en pyrex on mélange :

Acide tétracétylmucique 10 gr.

Chlorure de thionyle 25 cc.

Benzine 10 cc.

et on met à bouillir doucement au bain-marie, pendant environ 3 heures. On constate au bout de ce temps une transformation dans le produit qui prend l'apparence de gelée lorsqu'on agite le ballon. On étend d'un peu de benzine et on continue à chauffer jusqu'à éclaircissement. Le liquide est jaune madère. Si on laisse refroidir, le liquide se reprend en gelée. On distille l'excès de chlorure de thionyle et la benzine; on reprend par un peu de benzine qui, en distillant, entraîne les dernières traces de chlorure de thionyle.

Le résidu pâteux est repris par la benzine à chaud pour dissoudre, et on précipite par 2 volumes d'éther de pétrole.

(12) KARYONE et MOROTOMI : *loc. cit.*

Le précipité se dépose rapidement. On purifie par une nouvelle dissolution dans la benzine et reprécipitation par l'éther de pétrole. On essore et sèche dans le vide sulfurique.

Le chlorure de tétracétylmucoyle se présente comme un produit spongieux, formé de fines aiguilles blanc-jaunâtres, très légères, à odeur fortement alliée, très soluble dans la benzine. Il fond à 185°.

Ce produit paraît être un bon réactif des composés hydroxylés, alcools et phénols, et en particulier il se prête à l'identification d'alcools secondaires comme le menthol. Les composés auxquels il donne naissance sont en général des dérivés dialcoylés : cependant avec le santalol c'est le monoéther qui est obtenu.

Préparation du tétracétylmucate de santalyle



Un mélange de ⁽¹³⁾ :

Santalol 16,5

Chlorure de tétracétylmucoyle 15,9

Toluène 20 cc.

est mis à bouillir doucement au bain d'huile pendant 3 heures environ.

Après distillation du solvant on fait cristalliser dans un mélange de 1 partie de benzine et 2 parties d'éther de pétrole. On purifie par un deuxième traitement analogue.

Le tétracétylmucate de santalyle se présente sous l'aspect de fines aiguilles assemblées en un feutrage

(13) KARYONE et MOROTOMI : loc. cit.

blanc légèrement jaunâtre, il fond à 136° et est très soluble dans la benzine.

Nous avons essayé sur les fractions alcooliques bouillant à $162-163^{\circ}$ sous 13 m/m et $179-181^{\circ}$ sous 23 m/m et nous avons obtenu le même produit (P.F. 136°).

TROISIÈME PARTIE

Conclusion

Après avoir passé rapidement en revue les diverses essences de santal et noté les caractères différentiels de l'essence des Indes et de celle d'Australie, qui empêchent de les confondre et de les substituer l'une à l'autre, nous avons entrepris de caractériser les alcools présents dans notre essence issue du *S. spicatum*.

Notre but en commençant ces travaux était de rechercher si, d'après la similitude de leurs propriétés thérapeutiques, les essences indienne et australienne conservaient le même parallélisme quant à leurs autres propriétés et en particulier la composition chimique. Il nous importait de savoir si les alcools présents dans l'essence du *S. spicatum* étaient les santalols α et β , ou s'ils étaient constitués par un mélange de santalol et d'autres alcools.

Nos recherches nous ont amené aux conclusions suivantes :

Le mélange des alcools de l'essence australienne, isolés par l'anhydride phtalique, bout de 142° à 190° sous 18-20 m/m, c'est-à-dire dans un écart de température plus grand que les alcools issus de l'essence indienne (183° - 197° sous 37 m/m) (1).

A la distillation, les uns et les autres alcools suivent la même marche : le pouvoir rotatoire, l'indice de réfraction, ainsi que l'indice d'acétyle, croissent avec la température.

Par extraction au moyen de l'anhydride phtalique, on n'obtient que 55 à 60 % d'alcools totaux, en poids. Comme les dosages usuels, basés sur l'acétylation, indiquent 90-95 % (en $C^{15}H^{26}O$), il est à présumer qu'il y a, en dehors des santalols (P. M. = 222), présence d'alcools de poids moléculaire différent.

Ces alcools sont les uns primaires, les autres secondaires.

Nous avons mis en évidence la présence du santaloI, alcool primaire, en le transformant en santalal, acide santalique, acide santalénique et en obtenant certains dérivés nettement cristallisés et à point de fusion fixe comme le phtalate de santalyI-strychnine, l'allophanate et le tétracétylmucate de santalyI, la semi-carbazone du santalal.

Le phtalate de santalyI-strychnine que nous avons obtenu a le même point de fusion que le dérivé correspondant au β santalol (P.E. $134-135^{\circ}$), ce qui semblerait indiquer que c'est celui-ci qui serait, et de beaucoup, en plus grande quantité.

(1) M. GUERBET : loc. cit.

La présence d'alcools secondaires nous a été indiquée par la faible vitesse d'éthérification, et par l'oxydation potassique, qui, provoquant la scission de la molécule, nous a donné de l'acide formique et de l'acide acétique. Il est vraisemblable que la présence de ces alcools secondaires dans les fractions à santalol est la cause de l'extrême difficulté de séparation de ces constituants et de l'empêchement à réagir avec le chlorure d'allophanyle, par exemple.

L'essai de séparation par distillation fractionnée a été des plus pénibles ; nous avons cependant réussi à isoler quatre fractions qui paraissent être constituées par des corps sensiblement purs, ce qui est assez difficile à obtenir : ces alcools bouillant dans les mêmes limites. Malheureusement, nous n'avons pu poursuivre nos recherches pendant tout le temps désirable.

Au cours de nos travaux, nous avons été amené à modifier certaines techniques et conditions opératoires pour les adapter plus facilement aux corps que nous nous proposons d'obtenir : phtalates... allophanates...

En résumé, *l'essence de santal d'Australie est formée surtout d'un mélange d'alcools primaires et secondaires, parmi lesquels nous avons caractérisé le santalol β .*

Vu, bon à imprimer :

Le Président de la Thèse,
M. GUERBET

Vu :

Le Doyen de la Faculté,
M. RADAIS

Vu et permis d'imprimer :]

Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

Bibliographie

- AMER. JOURN. of PHARMACY. — Holmes : **86** jan. 1914; April 1921, p. 278.
- AMER. PERFUM. — Marr. : **20** 394 (1925).
- ANN. CHIMICA APPL. — Action de l'acétate de Mercure sur les Terpènes (1915).
- APOT. ZTG. — Bode **24**, 17 (1909).
E. Wendt **29**, 541 (1914).
- ARCH. der PHARM. — Soden **238**, 353 (1900).
Müller **238**, 366 (1900).
- ATTI ACCAD. DEI LINCEI. — Paolini et Diviza : **23**, 226 (sept. 1914).
- BÉHAL. — Acide cyanurique :
Bull. Soc. Chim. **13**, 1086 (1913).
— **15**, 149 (1914).
— **25**, 345; 473 (1919).
- BÉHAL et VALEUR. — *Traité de Chimie organique*. Paris (1911).
- BEILSTEIN. — *Handbuch der organischen Chemie* **4**. Auflage **3**, p. 584.
- BÉLIÈRES. — *Thèse Doct. Univ.* (Pharm.). Paris (1919).
- BERL. BERICHTE. — Passim **40**, 1120 (1907).
41, 1488 (1908).
42, 584 (1910).
43, 1893 (1910).
- BER. SCHIMMEL. — 1888.
april 1891.
oct. 1898.
apr. 1899.
oct. 1910.
apr. 1921.

- BODE. — Ueber die Bestandteile und Eigenschaften des ostindischen Sandelholzöles : *Apot. Ztg.* **24**, 17 (1909).
- BRITISH CHEM. ABST. — (1928) B.
- BRITISH PHARMACOPEIA. — P. 275 (1914).
- BULL. IMP. INST. — Australian Sandalwood Oil **13** apr.-june 1920).
- BULL. SC. PHARM. — Perrot : **34**, 609-41 nov. (1927).
- BULL. SOC. CHIM. — BÉHAL **15**, 149 (1914).
— **25**, 345; 473 (1919).
Chapoteaut II **37**, 303 (1882).
Guerbet **23**, 217; 540 (1900).
Hoffman **15**, 199 (1871).
Maquenne **48**, 719 (1887).
Ruzicka **32**, 124; 1764; 1766 (1922).
— **34**, 1065 (1923).
Kariyone et Morotomi **48**, 64 (1930).
Daugenbanch et Allison **46**, 1333 (1929).
- CHAPMAN. — Santalenic Acid : *Journ. Chem. Soc. London*, **79**, 134 (1901).
- CHAPMAN et BURGESS. — Note ou Santalal and some of its derivatives. *Proceed. Chem. Soc.* **12**, 140 (1896).
- CHAPOTEAUT. — Sur l'Essence de Santal. *Bull. Soc. Chim.*, **37**, 303 (1882).
- CHEM. ABST. — Passim : p. 2415; 2730 (1919).
1229 (1921).
2282 (1923).
3405 (1928).
- CHEM and DRUG. — **94**, 285 (1921) ; **97** (1921) ; 2.107 (1927).
- CHEM. ZENTRALBLATT. — Passim.
- CODEx MEDICAM. GALLICUS. — 1908, p. 242; suppl. 1928 : *J. O.* du 25 juillet, p. 8263.
- COMPTES RENDUS. — Fabre, **183**, 679 (1926); Guerbet, **130**, 417; 1324 (1900); Haller, **108**, 410, 456, 1308 (1889); **122**, 865 (1893).
- DAUGHENBANCH and ALLISON. — The action of Thionyl chloride upon cholestérol and certain other alcohols. *Journ. Am. Chem. Soc.*, **51**, 3665 (12. 1929).

- D. CH. GES. — Hoffman, **4**, 264 (1871); Tieman et Krüger, **28**, 1754 (1895); **29**, 901 (1896).
- DELANGE (R.). — Essences naturelles et Parfums, Paris, 1930.
- D. R. P. — 204. 922 : Allophansäure Santalol Ester.
- FABRE. — Allophanate de Cholestérol. C. R., **183**, 679 (1926).
- FINNEMORE (H.). — West Australian Sandalwood Oil. *Pharm. Journ.*, **115**, 168 (aug. 1925).
- FRIEDLÄNDER. — Fortschritte der Teerfarbenfabrikation, 204.922, Dez. 16, **IX**, 921.
- GATTERMAN (A.). — Einwirkung der Harnstoffchlorid auf Alkohole *Liebig's Annals*, **244**, 39 (1888).
- GILDEMEISTER. — Les huiles essentielles, trad. franç., 2^e édit., **II**, 374 (1914).
- GROUD. — In *La Parfumerie moderne*, **14**, 196 (1925).
- GUERBET (M.). — Sur la composition de l'essence de Santal des Indes. Sur les Santalènes et les Santalols. *Bull. Soc. Chim.*, **23**, 217, 540 (1900); et C. R., **130**, 417; 1326 (1900).
- HALLER. — Sur de nouveaux éthers neutres et acides des camphols. C. R., **108**, 410, 456, 1308 (1889).
- Extraction des alcools terpéniques contenus dans les huiles essentielles. C. R., **122**, 865 (1893).
- HOFFMAN. — Ueber Biuret und verwandte Verbindungen, D. ch. Ges. **4**, 264 (1871).
- JOURN. AMER. CH. SOC. — Daughenbaugh et Allison, **51**, 3665 (12 1929); Lane, **51**, 1790, 1801, 1806 (1929).
- J. AMER. PHARM. ASSOC. — Swallow, **18**, 684 July (1929).
- J. BIOL. CHEM. — Tange et Collum, **76**, 445 (1928).
- J. IND. ENG. CHEM. — Some notes on Sandalwood, its essay, yield of oil..., **8**, 428 (1916).
- J. PH. ET CHIM. — Sur la composition et les propriétés de l'essence de Santal des Indes Orientales, **29**, 341, (1909); Composition de l'essence du bois de Santal des Indes (mars 1911); M. Guerbet; Action de la potasse sur les alcools, **5**, 58, 145, 377 (1912).
- J. OF PHARM. SOC. OF JAPAN. — Tsukamoto et Ishibashi, **48** (May 1928); Kariyone et Morotomi, **49** (Feb. 1929).
- J. AND PROC. OF ROYAL SOC. OF NEW-SOUTH WALES. — Penfold, **62**, 60, 71 (1928).

- J. OF SOC. CHEM IND. — Rao et Sudborough, **42**, 575 (1923) ;
Wenkatesaiya et Watson, **47**, Tr. 322 (1928).
- KARIYONE et MOROTOMI. — *J. Pharm. Soc. Japan*, **49**, 170
(1929).
- LANE. — Dicyanic Acid. *J. Am. Chem. Soc.*, **51**, 1790, 1801,
1806.
- LEBEAULT et COURTOIS. — *Traité de Pharmacie chimique*, Pa-
ris, 1929.
- LEBOUCQ (J.). — *Thèse Doct. Univ. (Pharm.)*. Paris, 1930.
- LIEBIG'S ANNALS. — Gatterman, **244**, 39 (1888).
- MAQUENNE. — Sur quelques dérivés de l'acide saccharique et
de l'acide mucique. *Bull. Soc. Ch.*, **48**, 719 (1887).
- MARR (H. V.). — In *Amer Perf.*, **20**, 934 (1925).
— Rapport Australasian Pharm. Conference. Perth,
1926.
- MAY (Percy). — West Australian Sandalwood Oil, a recent in-
vestigation. *Pharm. Journ.*, **120**, 368 (1928).
- MULLER. — Zur Kenntniss des ostindisches Sandelholzöles.
Arch. de Pharm., **238**, 366 (1900).
- PAOLINI et DIVIZA. — α et β Santalol. *Att. Accad. dei Lincei*:
sc. fisiche, **23**, 226 (sept. 1914).
- PARFUMS DE FRANCE (Les). — Marr, **5**, 260 (1927).
- PARFUMERIE MODERNE (La). — Groud, **14**, 196 (1925); Parry.
18, 25-30 (1925); **21**, 21-24 (1927).
- PARRY (J.). — In *Pharm. Journ.*, **55**, 118 (1895).
— The Chemistry of Essential Oils (1918).
— *Parfum. Moderne*, **18**, 25-30 (1925); **21**, 21-24 (1927).
— *Chem. and Drug.*, **2**, 107 (1927).
- PERF. AND ESS. OILS REC. — Penfold, **12** (janv. 1921); **13**, 261
(1922); **17**, 432 (1916); **19**, 417 (1928).
- PENFOLD. — The Chemistry of Western Australian Sandal-
wood Oil, *P. E. O. R.*, **19**, 417-20 (1928), et *J. and proc.*
of. R. Soc. of New-South Wales, **62**, 60-71 (1928).
- PERROT (E.). — Les Santals d'Australie et leurs essences. *B.*
S. Ph., **34**, 609-41 (nov. 1927).
- PHARM. JOURN. AND PHARMACIST. — Parry, **55**, 118 (1895) ;
Finnemore, **115**, 169 (aug. 1925); Kessel, **119** (July
1927); May, **120**, 369 (april 1928); Swallow, **123**, 219
(aug. 1929); 469 (nov. 1929).
- PHARM. ZTG. — Soden et Müller, **44**, 258 (1899).

- PLANCHON et COLLIN. — Les drogues simples d'origine végétale. Paris, 1895.
- PROCEED. CHEM SOC. — Chapman, **12**, 140 (1896).
- RAO et SUDROROUGH. — West Australian Sandalwood Oil, in *J. Ind. Inst. Sci.*, **5**, 163 (1922); d'après *J. Soc. Chem Ind.*, **42**, 575 (123)
- RUZICKA et RUDOLPH. — Über die Sesquiterpen Verbindungen des... Sandelholzöls. Travaux chimiques des Pays-Bas, **47**, 378 (1928).
- SEMMLER. — In *B. Ber.*, **40**, 1120, 1124 (1907); **41**, 1488 (1908); **42**, 584 (1909); **43**, 1893 (1910).
- *Ber. Schimmel*, oct. 1910.
- SODEN et MULLER. — Ueber Bestandteile des ostindischen Sandelholzöles. *Phar. Ztg*, **44**, 258 (1899).
- SWALLOW. — Santalol Content. *J. Am. Pharm. Ass.*, **18**, 684 (1929).
- TANGE et COLLUM. — The Allophanates of certain sterols. *J. Biol Chem.*, **76**, 445 (1928).
- TIEMAN und KRIEGER. — Semi-carbazon, **28**, 1754 (1895)
- Zur Reinigung von Alkoholen, **29**, 901 (1896).
- TRAVAUX CHIM. DES PAYS-BAS. — Ruzicka et Rudolph, **47**, 378 (1928).
- TRIVINO (P.). — *Thèse Doct Univ.* (Pharm.), Paris (1921).
- TSUKAMOTO et ISHIBASHI. — Séparation de α et β Santalol. *J. of Pharm. Soc. Japan*, **48** (May 1928).
- U. S. PHARMACOPŒIA, 1916, p. 300.
- WEYL et CORNUBERT. — Les méthodes de la Chimie organique, trad. franç., Paris 1920.
- WENDE (E.). — Zur Bestimmung des Santalolgehaltes in Sandelholzöl *Apoth. Ztg*, **29**, 541 (1914).
- WENKATESAIYA et WATSON. — A note on W. A. Sandalwood Oil. *J. Soc. Chem. Ind*, **47**, Tr. 322 (1928).
- WURTZ. — Dictionnaire de Chimie pure et appliquée. Paris, 1882, 1^{re} et 2^e suppl., 1897-1908.
- YEAR BOOK OF PHARMACY. — Cf. 1920, 1921, 1922, 1923, 1925, 1927.
- YAKUGAKURASSHI. — *J. of Pharm. Soc. of Japan*. Tsukamoto et Ishibashi **48** (May 1928); Karyone et Morotomi, **49** (Feb. 1929).
- ZIMMER (Vereingte), 204.922 (1909); 238.961 (1911).

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION.	7
Plan de l'ouvrage	11

PREMIERE PARTIE

Généralités sur les Essences de Santal

CHAPITRE I. — Les différentes Essences de Santal sur le marché	15
CHAPITRE II. — L'Essence de Santal des Indes Orientales	19
CHAPITRE III. — L'Essence d'Australie Occidentale	25

DEUXIEME PARTIE

Examen de l'Essence du S. Spicatum

CHAPITRE I. — Origines et caractères généraux	39
CHAPITRE II. — Extraction des alcools	49
CHAPITRE III. — Identification du Santalol, par les propriétés de ses dérivés	61

TROISIEME PARTIE

CONCLUSION.	73
BIBLIOGRAPHIE.	77



IMP. BOSC FRÈRES & RIOU

42, QUAI GAILLETON

LYON



